

Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности

Р.Е. ТОКМАЧЕВ, А.В. БУДНЕВСКИЙ, А.Я. КРАВЧЕНКО

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

Аннотация

В обзоре рассмотрены основные положения концепции прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН). Нейрогуморальная модель патогенеза ХСН позволила создать новые терапевтические подходы в лечении этих больных. Однако, как показано в последние годы, пути активации нейрогуморальных систем при ХСН более сложные. Повышение локального синтеза гормонов приводит к активации провоспалительных цитокинов и протоонкогенов, которые дают ряд неблагоприятных эффектов. В результате многочисленных исследований сформулирована иммуновоспалительная концепция патогенеза ХСН, согласно которой увеличение концентрации интерлейкина-6 является маркером неблагоприятного прогноза при ХСН, а уровень α -фактора некроза опухоли (α -ФНО) прямо коррелирует с тяжестью клинических проявлений и активностью нейрогуморального фона при декомпенсации. В обзоре приводится классификация цитокинов, описаны причины повышения их концентрации в плазме крови, возможная роль в возникновении и прогрессировании ХСН, а также их прогностическая значимость. Особенности патогенеза ХСН, включающие цитокиновую агрессию, обуславливают необходимость проведения исследований для изучения влияния воспалительного компонента на течение сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, цитокины, интерлейкин-1, интерлейкин-6, α -фактор некроза опухоли, С-реактивный белок.

The role of inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure

R.E. TOKMACHEV, A.V. BUDNEVSKY, A.Ya. KRAVCHENKO

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia, Voronezh, Russia

The review considers the main points of the concept of progressive chronic heart failure (CHF). The neurohumoral model of CHF pathogenesis could create novel approaches to treating these patients. However, recent studies have shown that the ways of activating the neurohumoral systems in CHF are much more complex. The increased local synthesis of hormones causes the activation of proinflammatory cytokines and proto-oncogenes, which have a number of negative effects. Multiple studies have formulated the immunoinflammatory concept of CHF pathogenesis, according to which the increased concentration of interleukin-6 is a marker of poor prognosis in CHF, and the level of tumor necrosis factor- α directly correlates with the severity of its clinical manifestations and the activity of the neurohumoral background in decompensation. The review gives a classification of cytokines and describes the reasons for their elevated plasma concentration, their possible role in the occurrence and progression of CHF, and their prognostic significance. The pathogenesis of CHF, which includes cytokine aggression, requires further studies of the effect of the inflammatory component on the course of heart failure.

Keywords: chronic heart failure, cytokines, interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , C-reactive protein.

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

АСБ — атеросклеротическая бляшка

ИЛ — интерлейкин

КМЦ — кардиомиоциты

ЛЖ — левый желудочек

СН — сердечная недостаточность

СРБ — С-реактивный белок

ФК — функциональный класс

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

α -ФНО — α -фактор некроза опухоли

Сердечная недостаточность (СН) в течение последних десятилетий во всех экономически развитых странах мира превратилась в большую и быстро растущую не только медицинскую и социальную, но и важную экономическую проблему, так как ведет к ранней инвалидности больных, снижению качества и продолжительности их жизни [1].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — синдром, обусловленный согласно традиционным представлениям нару-

шением нейрогуморальной регуляции деятельности органов кровообращения, которое сопровождается снижением систолической и/или диастолической функции миокарда и проявляется застойными явлениями в большом и/или малом круге кровообращения [2]. СН является исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда, приводящего к некрозу части сердечной мышцы, которая не восстанавливается за счет эндогенных репарационных процессов; артериальной гипертензии, приводящей к диффузному фиброзу сердечной мышцы; воспа-

Сведения об авторах:

Будневский Андрей Валериевич — д.м.н., проф., проректор по НИД, зав. каф. факультетской терапии

Кравченко Андрей Яковлевич — д.м.н., проф.

Контактная информация:

Токмачев Роман Евгеньевич — очный аспирант каф. факультетской терапии; e-mail: r-tokmachev@mail.ru

лительных, аутоиммунных и генетических заболеваний миокарда, врожденных и приобретенных пороков сердца [3].

Изменение архитектоники, приводящее к дилатации полостей сердца, снижение растяжимости кардиомиоцитов (КМЦ) с уменьшением подвижности стенок левого желудочка (ЛЖ), задержка натрия и соответственно воды, вазоконстрикция, ремоделирование сосудов с увеличением посленагрузки, активация нейрогуморальных систем представляют собой известный замкнутый круг патогенеза ХСН [4].

Распространенность ХСН среди населения Российской Федерации составляет 7% (т.е. ХСН имеется почти у 8 млн человек) и продолжает увеличиваться на 1—2 человека в год на 1000 населения [5]. По официальной статистике Министерства здравоохранения РФ, почти 612 тыс. больных с ХСН умирают ежегодно. Несмотря на то что в последнее двадцатилетие достигнут существенный прогресс в лечении ХСН, прогноз у таких больных остается неблагоприятным, а весь арсенал имеющейся в настоящее время терапии направлен на ограничение прогрессирования ХСН. Особую клиническую проблему представляет ведение больных, у которых ХСН сочетается с метаболическими расстройствами, такими как ожирение, сахарный диабет 2-го типа [6] и метаболический синдром [7]. Все это свидетельствует о необходимости дальнейших исследований в области патогенеза, разработки методов ранней объективной диагностики и лечения больных с ХСН различных подгрупп.

Что касается патофизиологии ХСН, то наибольшую распространенность имеет нейрогормональная концепция возникновения и прогрессирования СН. Однако полученные за последние годы данные свидетельствуют о более сложном генезе патологических процессов, лежащих в основе структурно-функциональных нарушений при СН. Проблема заключается в том, что накопленные факты, количество которых ежегодно возрастает, не укладываются в концепцию патогенеза ХСН, заключающуюся в ведущей роли повышенной активности нейрогормонов. Так, если бы главной причиной ХСН действительно являлось только влияние избытка нейрогормонов, то использование, например, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокирующих их действие, должно было бы существенно улучшить прогноз при ХСН. На практике доказано, что применение ингибиторов АПФ, действительно, позволяет добиться снижения риска смерти таких больных, но не более чем на 23% [8]. Эти данные объективно демонстрируют необходимость поиска других причин возникновения и прогрессирования нарушений деятельности сердца.

Ввиду сложности и недостаточной изученности механизмов развития ХСН в конце XX столетия предложена новая концепция, которая основывается на представлениях об иммунной активации и системном воспалении, являющихся предикторами высокого риска возникновения сердечно-сосудистых нарушений и неблагоприятного прогноза [9].

В соответствии с данной концепцией, дополняющей наши традиционные представления, существенное влияние на прогрессирование СН и декомпенсацию деятельности сердца оказывают провоспалительные цитокины. Цитокины представляют собой белковые информационные молекулы, отвечающие за регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий, определяющие выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференцировку, функциональную активность и апоптоз, а также обеспечение согласованности действий эндокринной, нервной и иммунной систем в норме и при патологии [10]. Фармакодинамические и патофизиологические эффекты цитокинов следующие: мобилизация из костного мозга нейтрофилов, вазодилатация и уменьшение сопротивления сосудов, ослабление деятельности сердца, активация липопротеидлипазы и лактатдегидрогеназы, что приводит к нарушению энергетического обмена в тканях [11].

В настоящее время известно более 30 видов цитокинов, которые по их структуре и биологическому действию относятся к следующим группам.

1. Провоспалительные цитокины, обеспечивающие реализацию воспалительного ответа: интерлейкины (ИЛ) 1, 2, 6, 8, α -фактор некроза опухоли (α -ФНО), интерферон- γ .

2. Противовоспалительные цитокины, ограничивающие воспаление: ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий β -фактор роста.

3. Регуляторы клеточного и гуморального иммунитета (естественного или специфического), обладающие собственными эффекторными свойствами (противовирусными, цитотоксическими).

В популяционных исследованиях подтверждено неблагоприятное прогностическое значение повышения в крови уровня ряда цитокинов (α -ФНО, ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ), отмечена положительная корреляция между уровнями α -ФНО, СРБ, ИЛ-6 и функциональным классом (ФК) ХСН [12]. Следует отметить, что повышение продукции ИЛ-6 и α -ФНО у пациентов с кардиогенным шоком оказалось сопоставимым с интенсивностью системного воспаления при сепсисе и инфекционно-токсическом шоке [13], а купирование его проявлений сопровождается значительным снижением уровней провоспалительных цитокинов в крови.

Опосредованное цитокинами системное субклиническое воспаление, как оказалось, сопряжено с активацией симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, дисфункцией эндотелия, про- и антиоксидантным дисбалансом и другими патогенетическими звеньями ХСН [14]. С учетом этого становится более понятна роль иммуновоспалительного процесса в индукции и прогрессировании ремоделирования миокарда и соответственно в нарастании степени тяжести ХСН.

В литературе среди процессов, провоцирующих гиперэкспрессию эндотелиоцитами и КМЦ ряда цитокинов, описаны механическая перегрузка КМЦ дилатированного ЛЖ; ишемия, гипоксия миокарда [15]. При этом происходит не только повышение уровней ангиотензина II, катехоламинов и кортизола, но и отмечается выделение эндотоксинов из застойного содержимого кишечника, свободнорадикальное повреждение мышечной ткани [16]. Усиление продукции α -ФНО и ИЛ-1 стимулирует выработку ИЛ-6, что приводит в действие целый каскад цитокинов с мощными иммуновоспалительными свойствами, характеризующихся перекрестной, синергической активностью.

К важным маркерам системного воспаления при ХСН относится СРБ [17], который традиционно рассматривался в качестве белка острофазового ответа. Его синтез и секрецию обеспечивает печень, а за регуляцию этих процессов отвечают цитокины, прежде всего ИЛ-6 и в меньшей степени ИЛ-1 и α -ФНО. По мере прогрессирования ХСН у больных определяется повышение уровня α -ФНО, ИЛ-6, СРБ [18].

При ХСН активация каскада цитокинов, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в сторону преобладания первых происходит в миокарде, скелетных мышцах, иммунотентных клетках. Гиперэкспрессия цитокинов вызывает ряд неблагоприятных эффектов: уменьшение гомеостаза внутриклеточного кальция с повышением концентрации цитозольного кальция; нарушение сопряжения адоренорецепторов с аденилатциклазой с блокированием адренергических сигналов; активация металлопротеиназа, нарушение экспрессии iNOS — фермента, катализирующего синтез оксида азота из L-аргинина в КМЦ и эндотелиальных клетках с последующей продукцией NO и образованием при его взаимодействии с супероксид-анионом высокотоксичного пероксинитрита [19]. СРБ в свою очередь не только является маркером воспаления, но и оказывает прямое воздействие на эндотелий сосудов миокарда, снижая эффекты оксида азота и повышая продукцию эндотелина-1. Кроме того, происходит активация системы комплемента, конечный продукт которого — комплекс, атакующий мембрану КМЦ и обладающий прокоагулянтной активностью. При этом повышается концентрация внутриклеточного кальция с нарушением функции и/или гибелью КМЦ.

Патологические эффекты α -ФНО, СРБ, ИЛ-6 при ХСН могут быть следующие: 1) отрицательное инотропное действие на миокард; 2) изменение архитектоники сердца с необратимой дилатацией камер и гипертрофией КМЦ; 3) нарушение зависимой от эндотелия дилатации артериол; 4) индукция процессов катаболизма в скелетных мышцах и прогрессировании мышечной дистрофии [20].

По другим данным, хроническая гипоксия инициирует системную воспалительную реакцию как следствие иммунной су-

прессии и вторичного инфицирования [21]. На поздних стадиях СН системная гипоксия, являющаяся непременным следствием тяжелого нарушения центральной гемодинамики и микроциркуляции, служит причиной повышения концентрации провоспалительных цитокинов и молекул адгезии в крови [22].

При гиперэкспрессии α -ФНО развивается патология миокарда, сходная с дилатационной кардиомиопатией, которая характеризуется следующим: 1) интерстициальной инфильтрацией, фиброзом, апоптозом КМЦ; 2) расширением полостей сердца; 3) уменьшением фракции выброса ЛЖ; 4) снижением ответа на β_1 -адренергические стимулы; 5) гиперпродукцией натрийуретического фактора в ткани желудочков; 6) снижением выживаемости биологических объектов.

Связь выраженности СН и степени повышения продукции цитокинов остается неясной. По одним данным, повышение уровня α -ФНО обнаруживается у больных с тяжелой застойной СН и отсутствует у пациентов с дисфункцией ЛЖ легкой или средней степени тяжести [20]. Другие исследователи сообщают о повышении уровня α -ФНО в плазме крови у больных не только с тяжелой СН, но и с бессимптомными формами дисфункции ЛЖ [4].

Продукция ИЛ-6 и ИЛ-8 значительно увеличивается как при острой СН, так и при ХСН, а также у пациентов с дисфункцией ЛЖ легкой или средней степени тяжести [23]. При этом если α -ФНО не определяется в плазме крови, это не исключает наличие биологически активного уровня этого фактора в плазме *in vivo*. Концентрация α -ФНО может быть ниже уровня чувствительности метода, а его растворимые рецепторы, которые изменяются при СН, могут затруднять или даже ингибировать определение α -ФНО в плазме с помощью иммуноферментного анализа. Вместе с тем, по данным некоторых исследователей, содержание α -ФНО у больных с СН I—II ФК значительно превышает таковой показатель у лиц без признаков СН и коррелирует с уровнем предсердной фракции натрийуретического пептида и инсулиноподобного фактора роста [24].

Предполагают, что провоспалительные цитокины играют важную роль в прогрессировании СН, влияя на интенсивность патологического ремоделирования миокарда и сосудов за счет регуляции интенсивности апоптоза [25]. Показано, что α -ФНО повышает образование свободных радикалов и служит причиной интенсификации и усугубления процессов апоптоза эндотелия сосудов и инактивации оксида азота в эндотелии.

Несмотря на общую провоспалительную активность рассматриваемых цитокинов, существуют определенные различия в механизмах их активации и эффектах. Так, для ИЛ-1 описаны два механизма экспрессии при ХСН: 1) продукция повышается в ответ на неспецифическую стимуляцию при гипоксии и расстройствах микроциркуляции; 2) индуцируется под воздействием α -ФНО. ИЛ-1 находится преимущественно во внеклеточном пространстве, в том числе в сыворотке крови, в то время как α -ФНО большей частью представлен в мембраноассоциированной форме, что является главной причиной более значительного повышения уровня ИЛ-1 по сравнению с α -ФНО.

Показателем остроты патологического процесса при ХСН является уровень ИЛ-6, содержание которого увеличивается при острой декомпенсации и быстро снижается при ее купировании. Вследствие этого уровень данного провоспалительного цитокина достигает диагностической значимости в основном у пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями СН [26].

При этом уже на ранних этапах формирования дисфункции ЛЖ у больных обнаруживается дисбаланс содержания медиаторов воспаления в крови в основном за счет снижения уровня противовоспалительных цитокинов [27].

Основные причины повышения концентрации цитокинов в плазме крови при СН могут быть описаны следующим образом. Большое внимание исследователей привлекает роль активации моноцитов при развитии ХСН. Предполагается, что не только повышенный уровень моноцитов периферической крови, но и изменение их иммуногенных свойств могут вызывать повышение

концентрации циркулирующих цитокинов [28]. В одном из исследований изучена чувствительность моноцитов периферической крови к стимуляции липополисахаридом у больных с застойной СН и без таковой. Концентрация α -ФНО в плазме крови больных с недостаточностью кровообращения после стимуляции липополисахаридом оказалась достоверно выше, чем у пациентов без СН, а содержание ИЛ-1 достоверно не различалось. Базальный уровень этих воспалительных цитокинов у пациентов с клиническими признаками недостаточности кровообращения был также выше, чем у пациентов без таковых. Можно сделать вывод, что повышенный уровень цитокинов у больных с СН обусловлен неспецифической стимуляцией моноцитов.

Согласно одной из гипотез повышение концентрации циркулирующих цитокинов вызвано проникновением бактериальных эндотоксинов в организм через стенку кишечника при застойной ХСН. Согласно другой гипотезе хроническое повышение тонуса симпатической части вегетативной нервной системы при СН обуславливает активацию иммунной системы [29]. Однако ни одна из гипотез в полной мере не может объяснить механизмы повышения уровня цитокинов при СН в сыворотке крови [16]. Неясно также, первично или вторично увеличение их продукции.

Возможно также, что причиной повышения системной экспрессии цитокинов может являться заболевание, непосредственно обуславливающее ХСН (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, миокардит). В дальнейшем в патогенез ХСН включается один или несколько из перечисленных механизмов.

Вероятным источником увеличения концентрации цитокинов в плазме крови у больных с ХСН ишемической природы может служить воспаление в самих атеросклеротических бляшках (АСБ), что может указывать на их нестабильность. В подтверждение этой гипотезы можно привести исследование, в котором *in vivo* отмечалось повышение температуры на поверхности нестабильной АСБ по сравнению со стабильной [13]. Это повышение строго коррелировало с уровнем маркера системного воспаления. Более ранние исследования показывают, что повышение температуры АСБ связано с повышением активности макрофагов. Но сила взаимодействия хронического воспаления и тяжести ИБС до сих пор не установлена.

Предположительно цитокины способствуют формированию синдрома СН так же, как дисфункция ЛЖ приводит к повышению их уровня в плазме крови. Не исключено, что взаимная активация является двумя сторонами одного и того же процесса [30]. Целью дальнейших исследований является поиск первичного стимула этого явления.

Среди нерешенных вопросов остается причина активации цитокиновых механизмов воспаления у пациентов с начальными проявлениями ХСН. Способы коррекции цитокиновой активации при СН пока находятся лишь в стадии изучения. Клинически значимых результатов до настоящего момента не получено, поиск путей элиминации цитокинов продолжается.

Заключение

Таким образом, повреждение миокарда с последующим его ремоделированием, дилатацией полостей и ростом напряжения стенок сердца в сочетании с гипоксией периферических тканей приводит к активации всех основных источников цитокинов — КМЦ, скелетной мускулатуры и иммунокомпетентных клеток. Несомненно, что с развитием диастолической дисфункции ЛЖ содержание СРБ и провоспалительных цитокинов (α -ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6) в крови достоверно увеличивается. При присоединении систолической дисфункции миокарда ЛЖ отмечается значительное повышение уровней СРБ, α -ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6. Возможно, цитокиновая агрессия будет использоваться в качестве прогностического маркера прогрессирования ХСН. Следовательно, данная проблема требует дальнейшего и более глубокого изучения.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность*. 2013;14 (7)(81):379-472. Ссылка активна на 4.11.2015. Доступно по: <http://www.scardio.ru/content/Guidelines/SSHF-Guidelines-rev.4.0.1.pdf>
2. Jessup M, Abraham W, Casey D et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):1977-2016. doi:10.1161/circulationaha.109.192064
3. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-1847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104
4. Сумакова И.А., Яхонтов Д.А. Показатели функции эндотелия, морфофункциональные параметры сердца и метаболический статус при диастолической хронической сердечной недостаточности у больных разных возрастных групп. *Сердечная недостаточность*. 2010;3:72-75.
5. Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В кн.: *Хроническая сердечная недостаточность*. [Агеев Ф.Т. и др.] М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
6. Кудинова С.П., Савина Н.М., Гладких А.С. и др. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2-го типа: особенности клинического течения. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2009;4:46-50.
7. Глуткина Н.В., Пырошкин В.М. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: патофизиологические аспекты. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2012;2(38):15-19.
8. Терещенко С.Н., Джагани Н.А. Позиции ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в терапии больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009;5(3):82-88.
9. Драпкина О.М., Палаткина Л.О. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(3):317-321.
10. Осипова О.А., Власенко М.А., Годлевская О.М., Суязова С.Б. Цитокины в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012;19(2):322-327.
11. Макконен К.Ф., Суязова С.Б., Осипова О.А. Содержание провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка сердца. *Фундаментальные исследования*. 2012;7(1):123-127.
12. Беленков Ю.Н., Татенкулова С.Н., Мареев В.Ю. и др. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца. *Сердечная недостаточность*. 2009;10(3):137-139.
13. Осипова О.А., Суязова С.Б., Сердюкова А.В. и др. Динамика провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца под влиянием медикаментозной терапии. *Научные ведомости БелГУ. Сер. Мед. Фармация*. 2012;20:65-70.
14. Драпкина О.М., Палаткина Л.О. Маркеры цитокиновой активности и оксидативного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность*. 2013;14(6):341-346.
15. Орлова В.Д., Хренов А.А. Особенности формирования дисбаланса цитокинового гомеостаза у больных хронической легочной и хронической сердечной недостаточностью с длительным стажем табакокурения более десяти лет. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012;15(57):181-183.
16. Ковалева О.Н. Коррекция цитокиновой агрессии при сердечной недостаточности: теоретические предпосылки и практические реалии. *Сердечная недостаточность*. 2011;2:93-100.
17. Wedel H, McMurray J, Lindberg M et al. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(3):281-291. doi:10.1093/eurjhf/hfn046
18. Rajendiran KS, Ananthanarayanan RH, Satheesh S et al. Elevated levels of serum sialic acid and high-sensitivity C-reactive protein: markers of systemic inflammation in patients with chronic heart failure. *Br J Biomed Sci*. 2014;71(1):29-32.
19. Pall M. The NO/ONOO-Cycle as the Central Cause of Heart Failure. *IJMS*. 2013;14(11):22274-22330. doi:10.3390/ijms141122274
20. Бельюк С.Н., Снежицкий В.А. Роль иммунной активации и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности и подходы к лечению. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2010;4:32-35.
21. Костенко В.А., Арискина О.Б., Осипова И.В. и др. Элементы системного воспалительного ответа и клинические параллели у пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;29(3):37-40.
22. Березикова Е.Н., Пустоветова М.Г., Шилов С.Н. и др. Цитокиновый профиль при хронической сердечной недостаточности. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2012;3:57-60.
23. Панченко Л.Ф., Моисеев В.С., Пирожков С.В. и др. Содержание маркеров воспаления и цитокинов в крови больных алкогольной кардиомиопатией и ишемической болезнью сердца на разных стадиях сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2015;3:41-48. doi:10.18565/cardio.2015.3.41-48
24. Чернова С.И. Содержание провоспалительных цитокинов и антител к коллагену 1-го и 2-го типа у больных хронической сердечной недостаточностью, обусловленной артериальной гипертензией. *Терапевт*. 2010;6:14-17.
25. Mann D. Innate Immunity and the Failing Heart. *Circ Res*. 2015;116(7):1254-1268. doi:10.1161/circresaha.116.302317

26. Fontes J, Rose N, Čiháková D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*. 2015;74(1):62-68. doi:10.1016/j.cyto.2014.12.024
27. Кузьмин А.Г., Горбунов В.В., Горяинова Е.В. и др. Изменения содержания некоторых цитокинов при хронической сердечной недостаточности. *Казанский медицинский журнал*. 2012;3:494-498.
28. Glezeva N, Voon V, Watson C et al. Exaggerated Inflammation and Monocytosis Associate With Diastolic Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Evidence of M2 Macrophage Activation in Disease Pathogenesis. *J Cardiac Fail*. 2015;21(2):167-177. doi:10.1016/j.cardfail.2014.11.004
29. Li H, Zhang YY. Roles of proinflammatory cytokines in cardiac remodeling induced by sympathetic nervous catecholamine. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2014;46(6):1001-1004. (In Chinese).
30. Jarrah A, Tarzami S. The duality of chemokines in heart failure. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(4):523-536. doi:10.1586/1744666x.2015.1024658

Поступила 11.11.2015